

Aus dem Institut für Anästhesie (Direktor Prof. Dr. R. FREY)
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Vergleichende Untersuchungen der
Wirksamkeit verschiedener
Lokalanästhetika**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz

Vorgelegt von
BARBARA WARKOTSCH
aus Oberglogau (Oberschlesien)
Mainz

1965

Aus dem Institut für Anästhesie (Direktor Prof. Dr. R. FREY)
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Vergleichende Untersuchungen der
Wirksamkeit verschiedener
Lokalanästhetika**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz

Vorgelegt von
BARBARA WARKOTSCH
aus Oberglogau (Oberschlesien)
Mainz
1965

Dekan: Professor Dr. Korting
Referent: Professor Dr. Frey
Korreferent: Professor Dr. Koller



Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	5
1. Sinn der vorliegenden Arbeit	5
2. Geschichte der Lokalanästhesie	5
3. Anforderungen an ein Lokalanästhetikum	7
4. Chemie und Pharmakologie der Lokalanästhetika	7
5. Wirkungsmechanismus der Lokalanästhetika	10
6. Schicksal der Lokalanästhetika im Organismus	11
7. Oberflächensensibilität	11
B. Methodik	12
C. Versuchsergebnisse	14
Statistische Auswertung	18
D. Diskussion	23
E. Zusammenfassung	25
Literaturverzeichnis	26
Anhang: 3 graphische Darstellungen	27

A. Einleitung

1. Sinn der vorliegenden Arbeit

Aus der Fülle neuer Lokalanästhetika wurden die Abkömmlinge des Lidocain (Xylocain), die beiden Mittel N-Methylhexahydropikolinyl-2,6-dimethylanilid-hydrochlorid *Carbocain* (Scandicain) und das o-Methyl- α -propylaminopropionanilid *Citanest* ausgewählt und in einem doppelten Blindversuch vergleichende Untersuchungen über ihre Wirksamkeit im Vergleich zu dem schon länger bekannten 4-Aminobenzoyl-diäthylamino-äthanol *Procain* (Novocain) und *Physiologischer Kochsalzlösung* in Form von intrakutanen Quaddeln gemacht. Die Experimente sollen Auskunft geben über die Anästhesie- und Analgesiedauer sowie Qualität der Medikamente, wie sie für den klinischen Gebrauch gefordert werden.

2. Geschichte der Lokalanästhetika

Lokalanästhetika sind, nach FREY (6) und KILLIAN (8), chemische Stoffe, die in der Lage sind, die Funktion der sensiblen Nerven derart zu lähmen, daß es für eine bestimmte Zeit zur Unterbrechung der Schmerzleitung und weiterhin zur Ausschaltung der Schmerzempfindung kommt. Diese Aufhebung der Erregbarkeit und Leitfähigkeit der peripheren Nerven ist reversibel und ohne nachhaltige Folgen.

Schon von jeher galt das unermüdliche Streben der Menschen dieser Schmerzfürfreiheit bei körperlichen Eingriffen aller Art. So weist die Lokalanästhesie ihre Anfänge bereits im Altertum auf, wo durch Abschnürung der Glieder Betäubung erzielt wurde.

Anbroise PARÉ, der große Chirurg des 16. Jahrhunderts in Frankreich, griff sie, abgeschreckt durch die zahlreichen Zwischenfälle der damaligen Narkosetechnik, 1564 wieder auf. Durch Kompression der Nervenstämmе erreichte er die Schmerzlosigkeit.

Auch VALVERDI (Italien) gelangte um 1600 durch Kompression des Gewebes, der Nerven und Gefäße zu der gewünschten Wirkung.

MORGAGNI, FLEMMING und MOORE verwendeten die Druckanästhesie.

LISFRANC (Paris) durchschnitt bei Mammaamputationen die regionären Nerven in der Achselhöhle, um eine Empfindungslosigkeit zu erzeugen.

BOUISSON erzielte sie bei Operationen von Hasenscharten durch Quetschung der Wundränder.

Von ESMARCH erzeugte mit künstlicher Blutleere durch Abschnürung eines Gliedes eine Herabsetzung der Sensibilität.

BOERI und SILVESTER entdeckten, daß während der Druckanästhesie relativ frühzeitig Tast- und Berührungsempfindung, danach die Temperaturempfindlichkeit ausfallen, die Schmerzempfindlichkeit aber sehr resistent ist. Dieses trifft jedoch für die echte Lokalanästhesie nicht zu. Hier fällt zuerst die Schmerzempfindlichkeit, dann Temperatursinn und zuletzt Berührungs- und Tastempfinden aus.

Ein anderer Weg, Schmerzlosigkeit bestimmter Körperregionen zu erzielen, besteht in der Ausnutzung von Kälte. Um 1600 verwandten BARTOLINUS und SEVERINO (Italien) Eis und Schnee zur örtlichen Betäubung.

1807 amputierte LARREY, der Leibarzt Napoleons, bei Preußisch-Eylau bei strengem Frost von -19°C auf dem Schlachtfeld zahlreiche Verwundete völlig schmerzlos infolge starker Auskühlung. 1848 entstand durch ARNOT eine rationelle Ausnutzung der Kälteanästhesie zunächst in Form von Ätherspray nach Richardson.

Die eigentliche Entwicklung der modernen Lokalanästhesie beginnt jedoch erst mit Versuchen, schmerzlindernde Substanzen unter die Haut zu bringen. 1839 punktierten TAYLOR und WASHINGTON die Haut und injizierten Morphinlösungen.

Zum Erfolg gelangte man erst, nachdem das Kokain als starkes Lokalanästhetikum bekannt geworden war. 1532 schon kamen Francesco PIZARRO und Söldner während der Eroberung Perus erstmalig mit Koka in Berührung. Die Indios nämlich steigerten ihre Leistungsfähigkeit durch Kauen von Kokablättern. Erst im 19. Jahrhundert aber gelangte ausreichendes Material mit der österreichischen Fregatte „Novara“ nach Europa.

WÖHLER machte in Göttingen die ersten Untersuchungen. 1852 isolierten GADECKE und ALBRECHT eines der Alkaloide aus den Kokablättern und nannten es Erythrotoxin. 1865 stellte NIEMANN das reine Alkaloid, das Kokain, her und entdeckte gleichzeitig auch eine örtlich desensibilisierende Eigenschaft auf der Zunge.

1881 entdeckte Carl KOLLER (Wien) die außerordentliche klinische Bedeutung des Kokain für die operative Heilkunde. Die Einführung seiner Lokalanästhesie erfolgte 1884.

WILLSTÄTTER verdanken wir die Klärung der Struktur und 1914 die Vollsynthese. Sie wurde Ausgangspunkt zu Versuchen, die Isomeren des Kokain zu erfassen und es zu variieren.

Entscheidend wurde die Entdeckung, daß die p-Aminobenzoessäure-Ester, wie Novocain, gute lokalanästhesierende Wirkung besaßen.

1905 entwickelte EINHORN mit seinen Mitarbeitern das Novocain.

Damit war der Bann endgültig gebrochen. Die Lokalanästhesie gewann immer mehr an Bedeutung bei kleinen Eingriffen, besonders auch in der

Zahn- und Kieferheilkunde sowie der Hals-Nasen-Ohren- und Augenpraxis. Zahllose Mittel wurden synthetisiert, stets war und ist man auf der Suche nach der geeignetsten Lösung.

3. Anforderungen an ein Lokalanästhetikum

Nach KILLIAN (8) werden an ein gutes Lokalanästhetikum folgende Ansprüche gestellt:

1. Der Wirkstoff muß eine dem Anwendungszweck entsprechende, genügend rasch eintretende und hinreichend lang dauernde Oberflächenanästhesie oder Leitungsanästhesie hervorrufen.

2. Ein Lokalanästhetikum soll möglichst keine unerwünschten Nebenwirkungen haben. Eine Erregung des Zentralnervensystems, die Hemmung der Übertragung des nervösen Impulses auf den Muskel und in den Synapsen, eine Beeinflussung der Herzstätigkeit und des Kreislaufes, eine Schädigung des Nervengewebes und eine Reizung der übrigen Gewebe sollen vermieden werden. Auch Überempfindlichkeitsreaktionen sind unerwünscht.

3. Ein gutes Lokalanästhetikum soll möglichst langsam und wenig resorbiert werden und eine geringe Toxizität besitzen. Eine leichte gefäßverengernde Wirkung ist von gewissem Vorteil.

4. Der Wirkstoff muß eine genügende chemische Stabilität besitzen, damit ein zu rascher Abbau im Organismus nicht eintreten kann.

5. Die Wirkstoffe, die ja meistens Salze synthetischer Stickstoff-Basen sind, müssen eine genügende Wasserlöslichkeit besitzen und dürfen weder zu stark sauer noch zu alkalisch reagieren. Sie sollen weder bei der Hitze-sterilisation noch bei längerer Aufbewahrung ihrer Lösungen chemische Zersetzung erleiden.

6. Ein Lokalanästhetikum muß chemisch verträglich sein mit gefäßverengernden Wirkstoffen wie Adrenalin, Corbasil usw. und die Kombination mit physiologischer Kochsalzlösung gestatten.

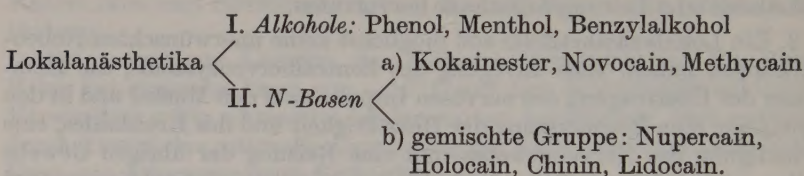
Diese zahlreichen Anforderungen machen verständlich, daß das ideale Lokalanästhetikum noch nicht bekannt ist. Seit über 70 Jahren wird an der Synthetisierung neuer, besserer Wirkstoffe gearbeitet. Lokalanästhetika der jüngsten Entwicklung sind Lidocain (Xylocain) und deren Verwandte *Carbocain* (Scandicain) und *Citanest*.

4. Chemie und Pharmakologie der Lokalanästhetika

Während die meisten Narkotika elektrisch neutrale, chemisch indifferenten aliphatische Verbindungen sind, handelt es sich bei den Lokalanästhetika um salzbildende, basische Stoffe (MÖLLER, 7). Außer

Kokain und Derivaten der Kokapflanze sind sie synthetische, aromatische oder heterozyklische Verbindungen, die chemisch einander sehr nahe stehen. Ihre genaue Erforschung begann mit der Konstitutionsaufklärung des Kokain durch WILLSTÄTTER 1898. EINHORN und HEINZ stellten im Jahre 1897 fest, daß die Ester der p-Aminobenzoesäure mit aliphatischen Alkoholen eine ausgesprochene anästhesierende Wirkung haben.

Als erste Substanz wurde der Äthylester der p-Aminobenzoesäure, Benzocain, in die Therapie eingeführt. Dieses ist aber so schwer löslich, daß es für die Injektionsanästhesie nicht benutzt werden kann. FREY (6) unterscheidet ganz allgemein zwei Gruppen von Lokalanästhetika:

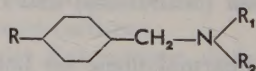


I. Nicht Stickstoffverbindungen (Alkohole)

Sie eignen sich für die Oberflächenanwendung und sind im allgemeinen nicht injizierbar, da sie Protoplasmagifte sind. Zu ihnen gehören Phenol, Menthol, Benzylalkohol. Sie sind für die Lokalanästhesie ohne wesentliche Bedeutung.

II. Stickstoffhaltige Verbindungen

Sie sind zusammengesetzt aus einem primären, sekundären oder tertiären Amin und einem aromatischen Kern (Säure). Die Stickstoffbasen sind bitter schmeckende Verbindungen, die entweder in Pulverform oder als ölige Flüssigkeiten vorliegen. Sie werden als Salze der Salzsäure oder einer anderen Säure zubereitet und sind in Ölen und organischen Lösungen besser löslich als in Wasser. Die Salze dagegen sind kristallin, wasserlöslich und sauer. Diese Verbindungen sind im Gegensatz zu den Nicht-Stickstoffverbindungen auch injizierbar.



Radikale können substituiert werden.

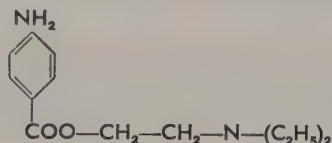
Die Stickstoffverbindungen können wiederum in zwei Gruppen eingeteilt werden, in die Ester-Gruppe (a) und in die gemischte Gruppe (b).

a) *Ester-Gruppe*: Hier werden die Ester nach den Säuren, aus denen sie gebildet werden, eingeteilt.

1. Benzoessäure-Ester: Kokainester, Methycain.

2. p-Aminobenzoessäure-Ester: Diese sind schwach lösliche Substanzen, die zur Oberflächenanästhesie verwendet werden, wie z. B. Anästhesin. Daneben findet man gut lösliche Verbindungen, zur Infiltrations- und Leitungsanästhesie geeignet, wie z. B. Pantocain, Tutocain, Butyn und Procain.

Procain (Novocain) ist das 4-Aminobenzoyl-diäthylaminoäthanol:



Es ist wegen seiner geringen Toxizität eines der meist benutzten Lokal-anästhetika. Es bildet farblose Kristalle oder weißes geruchloses Pulver von salzig-bitterem Geschmack und sensibilisiert den Organismus für Adrenalin fast gar nicht.

3. Zimtsäure-Ester: Apophesin.

4. p-Äthoxy-Benzoessäure-Ester: Intracain.

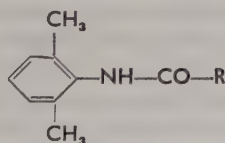
b) *Gemischte Gruppe*: Hierzu gehören

1. Chinolin-Derivate: Nupercain.

2. Butylamino-2-Methyl-6-Chloracetanilidhydrochlorid: Hostacain.

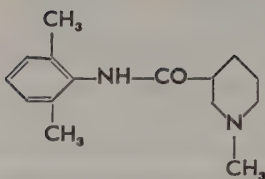
3. p-Äthoxy-Anilin-Derivate: Holocain.

4. Diäthylamino-2,6-Dimethylacetat-Anilid: Lidocain und dessen Verwandte *Carbocain* und *Citanest*. Es handelt sich um eine Gruppe neuer Verbindungen mit örtlich betäubender Eigenschaft, die in ihrer chemischen Grundstruktur von den bisher bekannten abweichen. Sie haben folgende Grundformel:

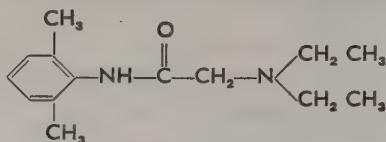


Carbocain (Scandicain), ein N-Methylhexahydropikoliny-2,6-Dimethylanilid-Hydrochlorid entstand durch Amidierung mit einem aromatischen Amin (R_2) und durch Alkylierung (R_1) des Piperidin-N.

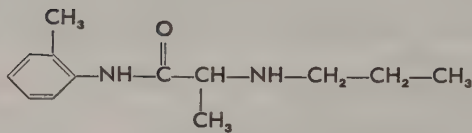
Carbocain:



Citanest, das α -n-Propylamino-2-Methylpropionanilid ist ebenfalls ein naher chemischer Verwandter des *Lidocain* (Xylocain):



Citanest:



Gemeinsam ist den letztgenannten Verbindungen der Amidcharakter der Zwischenkette, durch die sie sich grundsätzlich vom *Procain* und anderen Lokalanästhetika unterscheiden, die Ester der p-Aminobenzoensäure sind. Die lokalanästhesierende Wirkung ist vorwiegend an die sauerstoffhaltigen oder basischen Substituenten geknüpft.

5. Wirkungsmechanismus der Lokalanästhetika

Die Grundwirkung der Lokalanästhetika besteht in einer Herabsetzung der zellulären Erregbarkeit gegenüber schweligen und überschweligen Reizen aller Art. In der einzelnen Zelle kommt es zu einer reversiblen, ultramikroskopischen Ausflockung von Protein. Der O_2 -Verbrauch und die CO_2 -Produktion der Zellen sind herabgesetzt. K-Ionen diffundieren vom Zellinneren nach außen und sammeln sich an der Oberfläche an. Die Zellmembran in ihrer Fähigkeit zur Depolarisation ist betroffen, indem ihre Permeabilität herabgesetzt ist und nicht ionisierte Salz-moleküle in die Zelle diffundieren. Nach Entfernung des Lokalanästhetikums besteht wieder normale Zellfunktion (FREY, 6; KILLIAN, 8; MÖLLER, 13).

6. Schicksal der Lokalanästhetika im Organismus (MÖLLER, 13)

Die löslichen Lokalanästhetika werden von den meisten Schleimhäuten leicht resorbiert, und zwar nicht nur im Verdauungstrakt, sondern auch in Urethra und Blase. Aus subkutan injizierten Depots erfolgt die Resorption rasch.

Die Elimination erfolgt vorwiegend durch Abbau der betreffenden Stoffe im Organismus. Bei Menschen und Tieren hat man im Blut ein Enzym nachgewiesen, das das *Procaïn* sehr rasch hydrolysiert und dadurch inaktiviert. Von *Carbocain* jedoch ist bekannt, daß es im Körper nicht aufgespalten wird und den Organismus unverändert über die Nieren wieder verläßt.

Die Elimination und damit die Entgiftung erfolgen bei den meisten Lokalanästhetika relativ rasch. Ihre Giftwirkung ist daher vorwiegend von der Resorptionsgeschwindigkeit abhängig: Wird eine große Menge in kurzer Zeit resorbiert, so können im Blut toxische Konzentrationen auftreten. Erstreckt sich die Resorption der gleichen Anästhetikummengen über einen längeren Zeitraum, so vermag die Elimination mit der Resorption Schritt zu halten und es können keine toxischen Konzentrationen erreicht werden. Da die Resorption umso rascher erfolgt, je höher die Konzentration ist, erweist sich die gleiche Dosis eines Lokalanästhetikums umso giftiger, je konzentrierter die Lösung ist. Eine Verzögerung der Resorption kann erreicht werden durch Hemmung oder vollständige Unterbrechung der Blutzirkulation in den betreffenden Gewebspartien (Abschnürung von Gefäßen).

Eine vorübergehende Unterbrechung der Durchblutung bewirkt, daß der lokal anästhesierende Stoff Zeit findet, sich fest an das Gewebe zu binden, so daß die Resorption nach Wiederherstellung der Blutzirkulation nur langsam erfolgt, wodurch die Toxizität herabgesetzt wird. In der Praxis benutzt man Adrenalin, um die lokale Zirkulation zu unterbrechen.

7. Oberflächensensibilität

Aus den Untersuchungen von Read ergab sich die Unterscheidung der sensiblen Rezeptoren in protopathische und epikritische Nerven. Erstere sind einfacherer Natur und diffuser verteilt. Ihre Erregung liefert besonders unangenehme und schlecht lokalisierbare, affektiv verhaftete und subjektive Antworten (Viszerale Sensibilität).

Die letzteren liegen dichter und genauer verteilt und ergeben bei ihrer Reizung fest umrissene, gut lokalisierbare und objektivierbare Berührungs- und Schmerzempfindungen (Oberflächen- und Tiefensensibilität).

Bestimmte, dicht liegende Punkte der Hautoberfläche, zwischen denen für den betreffenden Reiz völlig unempfindliche Punkte liegen, erlauben nach KILLIAN (8) und REIN (14), die folgende Unterscheidung:

1. *Druckberührung*: Jede kleinste Verformung der menschlichen Oberhaut wird als Berührung wahrgenommen. Da es kaum irgendeine Stelle der Körperoberfläche gibt, an welcher diese nicht auszulösen ist, könnte man vermuten, daß die Haut in ihrer Gesamtheit für mechanische Reize empfängnisfähig sei. Sobald man jedoch den Berührungsreiz punktförmig und quantitativ abstufbar gestaltet, ergibt sich die Feststellung, daß nur einige wenige Punkte der Gesamtoberfläche auf den Reiz ansprechen. Die Dichte dieser Druckberührungspunkte beträgt an unbehaarten Stellen etwa $120/\text{cm}^2$, an den behaarten bis zu $300/\text{cm}^2$, je nach der Dichte der Haare, an die ihre Lage gebunden ist. Die „Haarrezeptoren“ sind sehr empfindlich, da die Haare als Hebelarme wirken.

2. *Oberflächenschmerz*: Die Schmerzpunkte der Haut kommen zahlreicher und einheitlicher vor als die Druckberührungspunkte, durchschnittlich 100 bis $200/\text{cm}^2$. Sie lassen sich durch Druck mit dem v. FREYschen Stachelhaar reizen. Die Erregungsschwelle der Schmerzrezeptoren liegt höher als bei den Druckrezeptoren, so daß bei schwacher Reizung zunächst die Druckrezeptoren reagieren. Der reine Oberflächenschmerz tritt daher nur unter eingeeengten Reizbedingungen auf, z. B. Nadelstich. Er ist scharf, schnell, stark, hell, schneidend und kurzdauernd.

Seine gute Lokalisierbarkeit beruht auf der Dichte und Überlappung der Rezeptorennetze.

B. Methodik

Die Dauer der Anästhesie und Analgesie von *Procaïn* (Novocain), *Carbocain* (Scandicain) und *Citanest* wurde in einem doppelten Blindversuch an 10 freiwilligen Versuchspersonen, 7 Männern und 3 Frauen im Alter von 21 bis 35 Jahren, geprüft.

Um bei der Auswertung der Versuchsergebnisse ein Maß für die Größe der subjektiven Fehlangaben der Versuchspersonen zu haben, schlossen wir als Vergleichslösung die lokalanästhetisch indifferente *physiologische Kochsalzlösung* in den Versuch mit ein. Die Lokalanästhetika lagen in 0,5%iger Lösung ohne Adrenalinzusatz vor.

Wir spritzten jeweils 0,06 ml der vier Versuchslösungen mit 22er Kanülen intrakutan an der Volarseite beider Unterarme und setzten damit Quaddeln von 7 mm Durchmesser. Es wurden jeden Tag bei jeder Versuchsperson zwei Quaddeln an kongruenten Stellen der Volarseite beider Unterarme gespritzt.

Die Injektion dauerte jeweils 15 Sekunden. Wir begannen unmittelbar nach der Injektion mit der Prüfung auf Berührungs- und Schmerzempfindung, um diese dann nach jeder weiteren Minute erneut zu wiederholen.

Zur Beurteilung der Anästhesie dienten uns sehr feine Pinselhaare, zur Überprüfung der Schmerzempfindung verwendeten wir ein sogenanntes

Algesiometer, das der v. FREYSchen Stachelborste im Prinzip entspricht: Es handelt sich um ein drehbleistiftartiges Instrument, bei dem aus der Spitze, nach hinten durch eine einstellbare Feder elastisch fixiert, eine feine Stahlnadel herausragt. Bei Gegendruck (Aufsetzen des Instrumentes auf die Haut) schiebt sich die Nadel in den Stift zurück. Je nach Einstellung der Feder, die stufenweise regulierbar ist, bedarf es dazu eines mehr oder weniger starken Druckes. Ist die Feder auf starken Druck eingestellt, wird das Schmerzempfinden groß sein, bei schwächerem Druck entsprechend kleiner.

Wir stellten eine bestimmte Stärke ein und behielten diese bei allen unseren Versuchen bei.

Wir prüften jeweils Berührungs- und Schmerzempfinden im Mittelpunkt der Quaddel und vergleichsweise auf der normalen Haut. Wir registrierten:

1. völlige Berührungs- bzw. Schmerzunempfindlichkeit unmittelbar nach der Injektion;
2. Beginn der leichten Empfindung, wobei noch ein erheblicher Unterschied zwischen der Quaddel und der normalen Haut bestand und der Nadelstich gerade eben wahrgenommen wurde;
3. völliges Ende der Anästhesie und Analgesie, also der Zeitpunkt, zu dem der Reiz auf der Quaddel und der normalen Haut gleich stark empfunden wurde.

Bei der Prüfung der Analgesie beobachteten wir bei allen Versuchspersonen vor Wiedereintritt der leichten Schmerzempfindung das Auftreten eines indifferenten Druckgefühles. Hierbei wurde noch kein Stich bemerkt. Man könnte also in diesem Stadium noch kleinere Eingriffe vornehmen, ohne dem Patienten Schmerzen zu bereiten.

Die vier Medikamente wurden mit- und gegeneinander kombiniert und bei jeder Versuchsperson in gleicher Weise getestet. Jeder Patient erhielt somit 20 Quaddeln insgesamt, wobei jedes Mittel 5mal injiziert wurde, wie das folgende Schema veranschaulicht:

Procain / Procain,
Procain / Carbocain,
Procain / Citanest,
Procain / Physiologische Kochsalzlösung,
Carbocain / Carbocain,
Carbocain / Citanest,
Carbocain / Physiologische Kochsalzlösung,
Citanest / Citanest,
Citanest / Physiologische Kochsalzlösung,
Physiologische Kochsalzlösung / Physiologische Kochsalzlösung

Die erhaltenen Werte sind in Tab. 1–3 aufgenommen und anschließend nach statistischen Gesichtspunkten ausgewertet. Die Verteilung der Werte wurde auf logarithmischem Wahrscheinlichkeitspapier als Summenkurve dargestellt. Hierbei wird für jeden beobachteten Zeitwert t aufgetragen, wieviel Prozent der Meßwerte kleiner als dieser oder gleich diesem Zeitwert sind. So ist z. B. der kleinste Wert bei der *Procain*-Anästhesie 6 min, 3 Werte betragen 8 min, 5 Werte 9 min. Insgesamt sind 9 Werte $\leq t = 9$ min, d. h. 18% der Werte sind $\leq t = 9$ min.

Die verschiedenen Meßreihen eines Medikamentes wurden als Wiederholungen eines Versuches aufgefaßt. Die Auswertung erfolgte deshalb mit der doppelten Varianzanalyse mit Wiederholungen.

Nicht berücksichtigt wurde bei der Auswertung, daß zum gleichen Zeitpunkt bei einer Versuchsperson lediglich zwei der drei Medikamente getestet worden sind, so daß es sich unter diesem Gesichtspunkt um eine Versuchsanordnung mit unvollständigen Blöcken handelt. Da die interindividuellen Unterschiede bei der doppelten Varianzanalyse berücksichtigt werden und lediglich intraindividuelle Unterschiede an verschiedenen Zeitpunkten vernachlässigt wurden, lassen die hoch gesicherten Unterschiede zwischen *Procain* und *Carbocain*/*Citanest* und die nur in der Größenordnung der Reststreuung liegenden Unterschiede zwischen *Carbocain* und *Citanest* bei einer weitergehenden Auswertung keine neuen Ergebnisse erwarten.

C. Versuchsergebnisse

Wir ordneten die Versuchsergebnisse nach zwei Gesichtspunkten, einmal im Hinblick auf die Versuchspersonen, zum anderen in bezug auf die einzelnen Medikamente. Über die erhaltenen Werte der im obigen Schema besprochenen Versuchsanordnung im Test der Medikamente untereinander im Hinblick auf jede einzelne Versuchsperson geben die Tab. 1 bis 3 Auskunft.

Tabelle 1a. *Procain*-Anästhesie
(Dauer in Minuten)

Vergleichs- medikament	Versuchspersonen										Mittel- wert
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	
Phys. NaCl	9	11	13	11	13	12	17	8	9	13	11,6
Carbocain	9	8	11	11	8	13	15	18	14	11	11,8
Citanest	12	6	13	19	12	13	14	18	13	9	12,9
Pracain	17	9	11	22	16	14	12	14	15	24	15,4
Procain	16	19	11	24	15	14	11	13	16	12	15,1

Gesamtmittelwert 13,4

Tabelle 1b. Procain-Analgesie

(Dauer in Minuten)

Vergleichs- medikament	Versuchspersonen										Mittel- wert
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	
Phys. NaCl	16	18	12	12	13	11	15	12	11	11	13,1
Carbocain	11	12	13	12	18	11	16	18	12	10	13,3
Citanest	17	12	12	17	15	14	13	17	17	13	14,7
Procain	16	13	11	20	16	11	17	13	15	17	14,9
Procain	17	19	14	23	16	14	16	13	22	13	16,7

Gesamtmittelwert 14,5

Tabelle 2a. Carbocain-Anästhesie

(Dauer in Minuten)

Vergleichs- medikament	Versuchspersonen										Mittel- wert
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	
Phys. NaCl	19	25	30	24	13	36	26	34	23	19	24,9
Procain	23	27	19	29	15	28	20	31	13	15	22,0
Citanest	25	16	30	28	20	36	17	28	16	14	23,0
Carbocain	18	20	22	41	16	32	23	20	16	50	25,8
Carbocain	18	24	31	52	18	27	21	16	15	50	27,2

Gesamtmittelwert 24,4

Tabelle 2b. Carbocain-Analgesie

(Dauer in Minuten)

Vergleichs- medikament	Versuchspersonen										Mittel- wert
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	
Phys. NaCl	24	29	33	25	27	37	25	40	32	29	30,1
Procain	30	27	25	32	40	22	22	35	21	17	27,1
Citanest	25	22	33	34	31	35	24	28	24	18	27,4
Carbocain	19	25	48	40	21	33	21	29	26	47	30,9
Carbocain	24	29	50	43	27	26	22	23	63	45	35,2

Gesamtmittelwert 30,2

Tabelle 3a. Citanest-Anästhesie

(Dauer in Minuten)

Vergleichs- medikament	Versuchspersonen										Mittel- wert
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	
Phys. NaCl	24	20	18	20	30	20	15	26	20	17	21,0
Procain	12	20	26	52	25	14	20	26	23	19	23,7
Carbocain	11	22	23	25	37	19	24	16	18	18	21,3
Citanest	16	32	25	45	32	24	16	19	16	19	24,4
Citanest	15	25	25	45	18	20	23	23	16	26	23,6

Gesamtmittelwert 22,8

Tabelle 3b. Citanest-Analgesie

(Dauer in Minuten)

Vergleichs- medikament	Versuchspersonen										Mittel- wert
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	
Phys. NaCl	35	25	28	26	29	28	28	26	23	20	26,8
Procain	26	24	29	50	24	25	19	30	40	20	28,7
Carbocain	36	23	23	24	40	27	35	22	28	25	28,3
Citanest	58	25	26	42	26	20	23	22	23	23	28,8
Citanest	52	32	32	43	32	25	19	18	33	19	30,5

Gesamtmittelwert 28,6

Die Prüfung der Anästhesie und Analgesie bei den vier Versuchslösungen ergab, geordnet nach Medikamenten, folgende Mittelwerte:

Im Versuch mit *Procain* trat schon nach 0,2 Minuten völlige Anästhesie ein. Eine leichte Berührungsempfindung wurde nach 7,6 Minuten verspürt, und das Ende der Anästhesie war bei 13,4 Minuten angezeigt. Der Beginn der Analgesie war unmittelbar nach der Injektion, nach 0,1 Minute eingetreten, jedoch wurde schon nach 2,5 Minuten ein indifferentes Druckgefühl von den Versuchspersonen angegeben. Leichte Schmerzempfindung machte sich nach 10,1 Minuten bemerkbar, und das Ende der Analgesie war nach 14,5 Minuten eingetreten.

Der Versuch mit *Carbocain* ergab 0,1 Minute nach der Injektion bereits völlige Berührungsunempfindlichkeit. Nach 12,6 Minuten begann eine leichte Berührungsempfindung, und nach 24,4 Minuten war die Anästhesie beendet. Schmerzunempfindlichkeit setzte sofort ein. Das leichte Druckgefühl begann nach 2,5 Minuten. Der erste Nadelstich wurde nach 17,1 Minuten verspürt, und nach 30,2 Minuten war der Schmerz im Bereich der Quaddel gleich dem auf der gesunden Haut. Das Ende der Analgesie war eingetreten.

Bei *Citanest* begann die Anästhesie nach 0,1 Minuten, die leichte Berührungsempfindung nach 12,1 Minuten und nach 22,8 Minuten das Ende der Anästhesie. Die Analgesie setzte praktisch sofort nach der Injektion, nach 0,02 Minuten, ein; das Druckgefühl trat nach 1,6 Minuten auf, die leichte Schmerzempfindung nach 17,3 Minuten und nach 28,6 Minuten war kein Unterschied in der Schmerzempfindung mehr möglich.

Bei der *physiologischen Kochsalzlösung* gaben die Versuchspersonen nach 0,1 Minute das Ende der Anästhesie und nach 0,04 Minuten das Ende der Analgesie im Durchschnitt an.

Die Tab. 4 und 5 veranschaulichen noch einmal die Zeiten für Anästhesie und Analgesie der verschiedenen Lokalanästhetika:

Tabelle 4.

Substanz	Mittlere Wirkungsdauer der <i>Anästhesie</i>			
	Konzentration	Beginn der Anästhesie nach Min.	Beginn der leichten Berührungsempfindung nach Min.	Ende der Anästhesie
Procain	0,5%	0,2	7,6	13,4
Carbocain	0,5%	0,1	12,6	24,4
Citanest	0,5%	0,1	12,1	22,8
Phys. NaCl	0,9%	—	—	0,1

Tabelle 5.

Substanz	Mittlere Wirkungsdauer der <i>Analgesie</i>				
	Konzentration	Beginn der Analgesie nach Min.	Beginn des indifferenten Druckes nach Min.	Beginn der leichten Schmerzempfindung nach Min.	Ende der Analgesie nach Min.
Procain	0,5%	0,1	2,5	10,1	14,5
Carbocain	0,5%	0	2,5	17,1	30,2
Citanest	0,5%	0,02	1,6	17,3	28,6
Phys. NaCl	0,9%	—	—	—	0,04

Um die Unterschiede zwischen den Medikamenten in ihrer Wirkungsweise als signifikant bezeichnen zu können, schlossen wir eine statistische Auswertung in Form der Varianzanalyse an. Zur Vereinfachung haben wir hierzu lediglich die Dauer der Anästhesie und Analgesie unter Vernachlässigung der Unterteilungen berücksichtigt.

Statistische Auswertung

a) Erläuterung der Varianzanalyse

Da an allen Versuchspersonen dieselben Versuche durchgeführt wurden, wird für die statistische Auswertung die Varianzanalyse angewendet.

Die Varianz einer Meßreihe ist das Quadrat der Standardabweichung und berechnet sich nach der Formel:

$$s^2 = \frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}$$

$\sum (x_i - \bar{x})^2$ = Summe der Quadrate der Einzelabweichung vom Mittelwert.

Das Verfahren der Varianzanalyse wurde von R. A. Fisher entwickelt und beruht auf der Tatsache, daß sich die Varianzen mehrerer Einflußfaktoren (Versuchsfehler, verschiedene Versuchspersonen, Streuung durch die zu testenden Medikamente) addieren. Auf diese Weise ist es möglich, durch relativ einfache Rechenverfahren die Gesamtvarianz in die durch die einzelnen Einflußfaktoren bedingten Varianzkomponenten zu zerlegen.

Geprüft wird bei der doppelten Varianzanalyse mit Wiederholungen, ob die durch die verschiedenen Einflußfaktoren bedingte Varianz gesichert größer ist als die zusammengefaßte Varianz zwischen den Wiederholungen, dem eigentlichen Versuchsfehler (Restvarianz). Die Zusammenfassung der Varianz zur Restvarianz ist jedoch nur dann berechtigt, wenn die Varianzen innerhalb der Gruppen gleiche Größenordnung haben. Dies kann durch den Bartlett-Test geprüft werden (WEBER, 15).

Der Quotient Varianz zwischen den Gruppen/Restvarianz wird nach der F -Verteilung mit den entsprechenden Freiheitsgraden in Zähler und Nenner beurteilt. Ist der Quotient F = Varianz zwischen den Gruppen/Restvarianz kleiner als der entsprechende Wert der F -Verteilung mit der Irrtumswahrscheinlichkeit $P = 0,05$, dann bedeutet das, daß die Varianz zwischen den Gruppen nicht gesichert größer ist als der eigentliche Versuchsfehler. Ein Unterschied zwischen den Gruppen läßt sich dann nicht nachweisen. Liegt F zwischen den Werten für $P = 0,05$ und $P = 0,01$, dann wird der Unterschied als auffällig bezeichnet. Ist der Quotient F größer als der entsprechende F -Wert der F -Verteilung für die Irrtumswahrscheinlichkeit $P = 0,01$, kann angenommen werden, daß die Varianz zwischen den Gruppen gesichert größer ist als die Restvarianz und somit Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen.

Der Bartlett-Test mit den Originalwerten ergibt, daß die Varianzen zwischen den Medikamenten nicht gleich groß sind ($P < 0,0005$). Daraus ergibt sich, daß die Varianzanalyse mit den Originalwerten nicht durchgeführt werden darf.

Tabelle 6. Anästhesie

Art der Varianz	SAQ	<i>f</i>	MAQ	<i>F</i>	
1. Zwischen den Medikamenten 243, 2420–241, 2750 =	1,9670	2	0,9835	68,30	$P < 0,001$
2. Zwischen den Versuchspersonen 241, 8805–241, 2750 =	0,6055	9	0,0672	4,67	$P < 0,001$
3. Wechselwirkung	0,5170	18	0,0287	2,00	$0,05 > P > 0,01$
4. Zwischensumme 244, 3645–241, 2750 =	3,0895				
5. Rest (zwischen den Wiederholungen)	1,7279	120	0,0144		
6. Gesamtvarianz 246, 0924–241, 2750 =	4,8174	149			

Tabelle 7. Analgesie

Art der Varianz	SAQ	<i>f</i>	MAQ	<i>F</i>	
1. Zwischen den Medikamenten 276, 8419–273, 8882 =	2,9537	2	1,4768	147,68	$P < 0,001$
2. Zwischen den Versuchspersonen 274, 1286–273, 8882 =	0,2404	9	0,0267	2,67	$P = 0,01$
3. Wechselwirkung	0,3529	18	0,0196	1,96	$0,05 > P > 0,01$
4. Zwischensumme 277, 4352–273, 8882 =	3,5470				
5. Rest (zwischen den Wiederholungen)	1,2057	120	0,0100		
6. Gesamtvarianz 278, 6409–273, 8882 =	4,7527	149			

Erläuterung der Begriffe

SAQ = Summe aller Abweichungsquadrate

MAQ = mittleres Abweichungsquadrat (Varianz), $MAQ = SAQ/f$

f = Freiheitsgrad, d. h. Zahl der unabhängigen Werte

F = Prüfwert, der angibt, um welchen Faktor die untersuchte Varianz größer ist als die Restvarianz. Der *F*-Wert wird an Hand der theoretischen *F*-Verteilung beurteilt; die Größe des *F*-Wertes ist abhängig von der Anzahl der Freiheitsgrade im Zähler und im Nenner.

Die graphische Darstellung der Meßwerte in der Summenkurve auf logarithmischem Wahrscheinlichkeitspapier zeigt (auf der Abszisse wurde die kumulierte Häufigkeit, auf der Ordinate die Zeit aufgetragen), daß die Verteilung der Einzelwerte sich einer logarithmischen Normalverteilung nähert (siehe Abb. 1, 2, 3).

Deshalb wurde die weitere Berechnung mit den Logarithmen der Meßwerte durchgeführt.

Nach der logarithmischen Transformation der Einzelwerte bleiben die Ergebnisse des Bartlett-Test im Zufallsbereich (Anästhesie: $P \sim 0,6$; Analgesie: $P \sim 0,05$).

Die Varianzen sind damit nicht unterschiedlich, so daß die Varianzanalyse durchgeführt werden darf.

Die Varianz zwischen den Medikamenten kennzeichnet die Unterschiede zwischen den Medikamenten. Die Varianz zwischen den Versuchspersonen gibt an, ob die einzelnen Versuchspersonen unterschiedlich auf alle Medikamente ansprechen, d. h. Unterschiede der Reaktionsbereitschaft zeigen. Die sog. Wechselwirkung zeigt darüber hinaus, ob die Reihenfolge der Wirksamkeit der Medikamente bei den einzelnen Versuchspersonen unterschiedlich ist.

Die Tab. 6 und 7 geben Auskunft über die Art der Streuung (Varianz) bei der Anästhesie und Analgesie.

Orthogonale Vergleiche

Der gesicherte Unterschied zwischen den Medikamenten läßt keine Schlüsse darüber zu, welche Medikamente sich im einzelnen unterscheiden. Durch Zerlegung der Summe der Abweichungsquadrate (SAQ) in sog. orthogonale Vergleiche kann geprüft werden, welche Unterschiede signifikant sind. Prüfmaß ist auch hierbei der Quotient $F = \text{Varianz des Vergleiches} / \text{Restvarianz}$. Bei zwei Freiheitsgraden sind folgende Vergleiche orthogonal:

Anästhesie:

$X \cdot \gamma$ = Summe der γ ten Spalte

K = Anzahl der Einzelwerte innerhalb der Spalten

Vergleich	MAQ	Freiheitsgrad	MAQ	F
$(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)$	$\frac{1}{2K} (X_{\cdot 1} - X_{\cdot 2})^2$	1	1,6410	113,96
$(\bar{x}_1 + \bar{x}_2 - 2\bar{x}_3)$	$\frac{1}{6K} (X_{\cdot 1} + X_{\cdot 2} - 2X_{\cdot 3})^2$	1	0,3260	22,6
Summe		2	1,9670 = SAQ zwischen Spalten	

Vergleich	MAQ	Freiheits- grad	MAQ	F
$(\bar{x}_2 - \bar{x}_3)$	$\frac{1}{2K} (X_{.2} - X_{.3})^2$	1	0,0213	1,48
$(\bar{x}_2 + \bar{x}_3 - 2\bar{x}_1)$	$\frac{1}{6K} (X_{.2} + X_{.3} - 2X_{.1})^2$	1	1,9457	135,12
Summe		2	1,9670 = SAQ zwischen Spalten	
$(\bar{x}_1 - \bar{x}_3)$	$\frac{1}{2K} (X_{.1} - X_{.3})^2$	1	1,2882	89,46
$(\bar{x}_1 + \bar{x}_3 - 2\bar{x}_2)$	$\frac{1}{6K} (X_{.1} + X_{.3} - 2X_{.2})^2$	1	0,6788	47,14
Summe		2	1,9670 = SAQ zwischen Spalten	

Analgesie: Restvarianz | 0,0144 |

Vergleich	MAQ	Freiheits- grad	MAQ	F
$(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)$	$\frac{1}{2K} (X_{.1} - X_{.2})^2$	1	2,3685	236,85
$(\bar{x}_1 + \bar{x}_2 - 2\bar{x}_3)$	$\frac{1}{6K} (X_{.1} + X_{.2} - 2X_{.3})^2$	1	0,5852	58,5
Summe		2	2,9537 = SAQ zwischen Spalten	
$(\bar{x}_2 - \bar{x}_3)$	$\frac{1}{2K} (X_{.2} - X_{.3})^2$	1	0,0114	1,14
$(\bar{x}_2 + \bar{x}_3 - 2\bar{x}_1)$	$\frac{1}{6K} (X_{.2} + X_{.3} - 2X_{.1})^2$	1	2,9423	294,2
Summe		2	2,9537 = SAQ zwischen Spalten	
$(\bar{x}_1 - \bar{x}_3)$	$\frac{1}{2K} (X_{.1} - X_{.3})^2$	1	2,0506	205,0
$(\bar{x}_1 + \bar{x}_3 - 2\bar{x}_2)$	$\frac{1}{6K} (X_{.1} + X_{.3} - 2X_{.2})^2$	1	0,9031	90,0
Summe		2	2,9537 = SAQ zwischen Spalten	
Restvarianz		28	0,0100	

Kombination gleicher Medikamente

Bei der Kombination gleicher Medikamente an beiden Armen ergeben sich die größten Mittelwerte innerhalb jedes Medikamentes. Dieser Befund sollte ebenfalls nach statistischen Verfahren beurteilt werden. Für die statistische Auswertung sind die im gleichen Versuch erhaltenen Ergebnisse von rechtem und linkem Arm als abhängig anzusehen, da beide von der momentanen Reaktionslage des Organismus beeinflußt werden.

Deshalb wurde für jede Versuchsperson der Mittelwert der beiden (abhängigen) Werte bei Applikation des gleichen Medikaments verglichen mit dem Mittelwert der drei anderen Versuche. Die Differenzen der beiden Mittelwerte wurden nach dem Wilcoxon-Rang-Test beurteilt.

Dabei ergeben sich lediglich für *Procaïn* auffällige Werte (Anästhesie $P = 0,05$; Analgesie $0,05 > P > 0,01$). Bei den anderen Medikamenten läßt sich nicht sichern, daß der Mittelwert bei Kombination gleicher Medikamente höher ist, als bei Kombination verschiedener Medikamente an beiden Armen.

b) Ergebnisse

1. Die Streuung zwischen den Medikamenten ist hoch gesichert: $P < 0,001$. Es wurden orthogonale Vergleiche zwischen den einzelnen Medikamenten durchgeführt, die ergaben, daß der Unterschied in der Wirkungs-dauer zwischen *Procaïn* und *Citanest* einerseits und *Procaïn* und *Carbocain* andererseits gesichert ist, während sich zwischen *Carbocain* und *Citanest* kein Unterschied sichern läßt.
2. Die Größe der Varianz zwischen den Versuchspersonen zeigt deutlich, daß die einzelnen Versuchspersonen mit unterschiedlicher Stärke auf die Medikamente als Gesamtheit reagieren. Die Unterschiede sind gesichert: Anästhesie: $P < 0,001$; Analgesie: $P = 0,01$.
3. Die Wechselwirkung bezieht sich auf die unterschiedliche Reaktion zwischen Medikamenten und Versuchspersonen und ist für die Anästhesie gesichert mit $P = 0,01$, für die Analgesie liegt sie mit $P = 0,05$ im Bereich der Auffälligkeit. Dieses besagt, daß die einzelnen Versuchspersonen nicht nur mit unterschiedlicher Stärke auf das gleiche Medikament reagieren, sondern darüber hinaus, daß die stärkste bzw. schwächste Reaktion bei den einzelnen Versuchspersonen durch verschiedene Medikamente erzielt wird.
4. Die Restvarianz drückt den eigentlichen Versuchsfehler aus. Sie ist bei der Anästhesie größer als bei der Analgesie ($0,05 > P > 0,01$). Die genaue Angabe des Endes der Anästhesie erfordert wesentlich größere Aufmerksamkeit und Konzentration, als dieses beim Ende der Analgesie notwendig ist. Dieses führt erwartungsgemäß zu einem größeren Versuchsfehler.

5. Bei der Kombination gleicher Medikamente an beiden Armen ergaben sich die höchsten Mittelwerte innerhalb der Medikamente. Der Befund ist jedoch nur bei Procain als auffällig anzusehen. Bei den anderen Medikamenten ließ er sich nicht nachweisen.

D. Diskussion

Die vergleichenden Untersuchungen über die Wirksamkeit einiger Lokalanästhetika ergaben, daß von den vier Versuchslösungen, die im doppelten Blindversuch getestet wurden, *Procain*, *Carbocain* und *Citanest* als wirksame Lokalanästhetika und -analgetika angesprochen werden können. *Physiologische Kochsalzlösung*, die als Vergleichslösung in den Versuch mit eingeschlossen wurde, zeigte sich als völlig unwirksam. Die gemessenen Werte liegen im Bereich der Fehlerbreite und können vernachlässigt werden.

Den drei wirksamen Medikamenten gemeinsam ist ihr prompter Wirkungseintritt unmittelbar nach der Injektion.

Der intrakutane Quaddelversuch zur Beurteilung der Wirksamkeit von *Procain*, *Carbocain* und *Citanest* bewies deutlich, daß wir zwei verschiedene Gruppen von Lokalanästhetika vor uns haben: *Procain* als *p*-Aminobenzoessäure-Ester auf der einen und *Carbocain* und *Citanest* als Anilide aus der gemischten Gruppe der Stickstoffbasen auf der anderen Seite. So verschieden sie chemisch voneinander sind, ebenso unterschiedlich erwiesen sie sich in ihrer Wirkungsweise.

Das *Procain*, seit Jahrzehnten als dominierendes Lokalanästhetikum bekannt, ist, wie auch MÖLLER (13) beschreibt, in seiner Wirkungsdauer bezüglich der Anästhesie und Analgesie ausgesprochen schnell und kurz wirkendes Lokalanästhetikum und -analgetikum. Die Dauer der Anästhesie beträgt durchschnittlich 13,4 Minuten, wobei schon nach 7,6 Minuten eine leichte Berührungsempfindung spürbar ist. Die absolute Berührungsunempfindlichkeit dauert somit 7,6 Minuten.

Die Analgesie ist nach 14,5 Minuten beendet, nach 10,1 Minuten wird jedoch ein schwacher Nadelstich bereits verspürt. Völlige Schmerzfreiheit bestand 10 Minuten. Das Lokalanästhetikum wird daher für kleinere Eingriffe empfehlenswert und brauchbar sein. Allergische Erscheinungen, wie sie MAIER (12) beschreibt, haben wir nicht beobachtet. Fast doppelt so lang ist die Dauer der Berührungs- und Schmerzunempfindlichkeit der in jüngster Zeit entwickelten Mittel *Carbocain* und *Citanest*.

Carbocain verblüfft durch seine lang andauernde Anästhesie von 24,4 Minuten im Durchschnitt, wobei völlige Berührungsunempfindlichkeit 12,6 Minuten lang besteht. Ebenso in der Analgesie, die nach 30,2 Minuten beendet ist und erst nach 17,1 Minuten eine leichte Schmerzempfindung zuläßt, ist die Wirkung des Medikamentes auffallend.

Die Erfahrungen von FRAHM (5) im intrakutanen Quaddeltest mit *Carbocain* bei Meerschweinchen können wir klinisch bestätigen. *Carbocain* zeichnet sich durch prompte einsetzende und lang anhaltende anästhetische und analgetische Wirkungsweise aus. Ebenso berichten DHUNER, OLJELUND, AAGESEN (1) und AF EKENSTAM, EGNER, ULFENDAHL (3) sowie DIEDERICH (2) und GRIESSNER (7) von gleichen Beobachtungen bei Quaddeltesten mit *Carbocain*.

Einige Versuchspersonen verspürten während der Injektion ein unangenehmes Brennen, das ca. 30 Sekunden anhielt. Anschließend trat in diesen Fällen eine leichte Hautrötung im Bereich des infiltrierten Bezirks auf, die über mehrere Stunden sichtbar blieb, aber dem Patienten keinerlei Beschwerden in Form von Schmerz oder Juckreiz verursachte.

Das *Citanest* steht dem *Carbocain* in seiner Wirkungsweise nicht nach. Die Dauer der Anästhesie beträgt 22,8 Minuten, wobei bis zur leichten Berührungsempfindung durchschnittlich 12 Minuten völliger Unempfindlichkeit im Bereich der Quaddel vergingen. Das Ende der Analgesie liegt bei 28,6 Minuten, und nach 17,3 Minuten wird erstmalig der Nadelstich verspürt.

Der schnelle Wirkungseintritt und die lang anhaltende Wirkungsdauer wurden schon von ERIKSSON (4) und WIEDLING (16) im Anschluß an intracutane Quaddelversuche beschrieben. Wir können diese Beobachtungen ebenfalls bestätigen.

Hauterscheinungen irgendwelcher Art traten nicht auf. Auch verspürte keine der Versuchspersonen bei der Injektion ein Brennen oder sonstige unangenehme Begleiterscheinungen.

In letzter Zeit ist das Auftreten von Methämoglobin nach Lokalanästhesie mit *Citanest* beschrieben worden (1a). Wir haben bei unseren Versuchen ein solches nicht geprüft, da die Mengen der verwendeten Substanzen sehr gering waren. So erwies sich auch das *Citanest* wesentlich länger wirksam als *Procaïn*. Auch statistisch ließen sich unsere Beobachtungen bestätigen und sichern. Zwischen *Procaïn* und *Carbocain* einerseits und *Procaïn* und *Citanest* andererseits ist der Unterschied in der Wirkungsdauer hoch gesichert, während die Schwankungen und Unterschiede zwischen *Carbocain* und *Citanest* sich statistisch nicht sichern lassen und wohl innerhalb der Fehlerbreite liegen. Zwischen diesen beiden Lokalanästhetika besteht also kein Unterschied, und sie sind in ihrer Wirkungsweise als gleichbedeutend zu betrachten.

Aus unseren Versuchsergebnissen geht ferner hervor, daß eine unterschiedliche Reaktion zwischen Medikamenten und Versuchspersonen besteht.

Bemerkenswert sind bei der Kombination gleicher Medikamente wie z. B. *Procaïn/Procaïn*, *Carbocain/Carbocain*, *Citanest/Citanest* die erhöhten Einzelwerte in der Dauer der Anästhesie wie der Analgesie. Der Befund

ist jedoch nach dem Wilcoxon-Test nur bei *Procaïn* auffällig. Er ist deshalb erst von Bedeutung, wenn er sich bei weiteren Untersuchungen nachweisen läßt. Eine Erklärung müßte dann gefunden werden.

Auch reagierten die Versuchspersonen unterschiedlich auf die Medikamente als Gesamtheit. Hierfür sind subjektive Faktoren wie z. B. verschiedene Empfindlichkeit der Berührungs- und Schmerzrezeptoren, verschieden schneller Abbau und Abtransport von der Injektionsstelle verantwortlich. Es erwies sich weiterhin die Reststreuung in der Anästhesie deutlich größer als in der Analgesie, was vermutlich auf das wesentlich erhöhte Konzentrationsvermögen bei der Prüfung der einzelnen Empfindungsstufen mit den feinen Pinselhaaren zurückzuführen ist.

Bei der Prüfung der Schmerzempfindung mit dem Algesiometer wurde, wie schon besprochen, der Nadelstich auf der Quaddel nach den Minuten völliger Analgesie zuerst als Druck empfunden. Dieses indifferente Druckgefühl trat bei allen Mitteln relativ kurze Zeit nach der Injektion bereits auf, so bei *Procaïn* nach 2,5 Minuten, bei *Carbocain* nach 2,5 Minuten und bei *Citanest* nach 1,6 Minuten. Die Erklärung hierfür läßt sich einleuchtend folgendermaßen geben: Durch das Lokalanästhetikum wird in erster Linie die Erregungsschwelle der Schmerzrezeptoren heraufgesetzt, während die Druckrezeptoren unbeeinflusst und daher ansprechbar bleiben.

In dieser Zeitspanne des indifferenten Druckgefühles, das bei *Procaïn* 7,6 Minuten, bei *Carbocain* 14,6 Minuten und bei *Citanest* 15,7 Minuten lang andauerte, können noch Eingriffe in dem betäubten Gebiet vorgenommen werden, ohne dem Patienten Schmerzen zu bereiten.

Abschließend ist noch einmal zu sagen, daß die drei Medikamente *Procaïn*, *Carbocain* und *Citanest* für bestimmte klinische Anwendungsformen gute Lokalanästhetika sind. *Procaïn* ist, nach unseren Erfahrungen, für kleinere Eingriffe, *Carbocain* und *Citanest* wegen ihrer längeren Wirkungsdauer für größere Eingriffe geeignet und zu empfehlen.

E. Zusammenfassung

In einem doppelten Blindversuch wurden vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit der Lokalanästhetika *Procaïn*, *Carbocain* und *Citanest* in Form von intrakutanen Quaddeln an der Volarseite beider Unterarme bei 10 freiwilligen Versuchspersonen gemacht. Als Vergleichslösung diente *physiologische Kochsalzlösung*.

Wir kamen zu folgenden Ergebnissen:

1. *Physiologische Kochsalzlösung* erwies sich als lokalanästhetisch unwirksam.

2. *Procaïn*, *Carbocain* und *Citanest* besitzen bei schlagartigem Wirkungseintritt für bestimmte klinische Anwendungsformen ausreichend lokalanästhetische Wirksamkeit.
3. *Procaïn* ist als kurz dauerndes örtliches Betäubungsmittel für kleinere Eingriffe bis zu 14,5 Minuten zu verwenden.
4. *Carbocain* und *Citanest* zeichnen sich durch längere Analgesiedauer aus und sind für größere Eingriffe bis zu 30 Minuten geeignet.
5. Die Unterschiede zwischen den Medikamenten sind statistisch gesichert.
6. Es besteht im Injektionsbereich fast während der gesamten Dauer der Analgesie Wahrnehmungsfähigkeit für Druck.

Literaturverzeichnis

1. DHUNER, K. G., O. OLJELUND und G. AAGESEN, *Acta Chirurgica Scandinavica* **112**, 350 (1956).
- 1a. DALY, D. J., J. DAVENPORT, and M. C. NEWLAND, *Brit. J. Anesth.* **36**, 737 (1964).
2. DIEDERICH, M., *Münchener Medizinische Wochenschrift* **10**, 386–387 (1958).
3. AF EKENSTAM, B., B. EGNER, L. R. ULFENDAHL, K. G. DHUNER, and O. OLJELUND, *British Journal of Anæsthesia* **28**, 503 (1956).
4. ERIKSSON, E., *Acta Anæsthetica Scandinavica*, **5**, 191–205 (1961).
5. FRAHM, M., *Anæsthesist*, **7**, 44–46 (1958).
6. FREY, R., W. HÜGIN und D. MAYRHOFER, *Lehrbuch der Anæsthesiologie*, 233–326 (1958).
7. GRIESSER, G., *Deutsche Medizinische Wochenschrift* **49**, 2071–2073 (1957).
8. KILLIAN, H., *Lokalanæsthesie und Lokalanæsthetika*, 44–118 (1959).
9. KOLLER, S., *Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse*, Hoppe-Seyler/Thierfelder: *Handbuch der physiologisch und pathologisch-chemischen Analyse* 931–1036 (1955).
10. KUSCHINSKY, G., *Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung*, 482 (1963).
11. LINDER, A., *Statistische Methoden für Naturwissenschaftler, Mediziner und Ingenieure*, 100–146 (1960).
12. MAIER, K., *Anæsthesist*, **3**, 125–126 (1954).
13. MÖLLER, K. O., *Pharmakologie als theoretische Grundlage einer rationalen Pharmakotherapie* **4**, 362–377 (1961).
14. PFANZAGL, J., *Allgemeine Methodenlehre der Statistik*, Band II, S. 135. Sammlung Götsche Band 747/747a.
15. REIN, H., *Einführung in die Physiologie des Menschen*, 637–640 (1960).
16. WEBER, E., *Grundriß der biologischen Statistik für Naturwissenschaftler, Landwirte und Mediziner*, 231 (1957).
17. WIEDLING, St., *Acta Pharmacologica et Toxicologica* **17**, 233 (1960).

Anhang
3 graphische Darstellungen

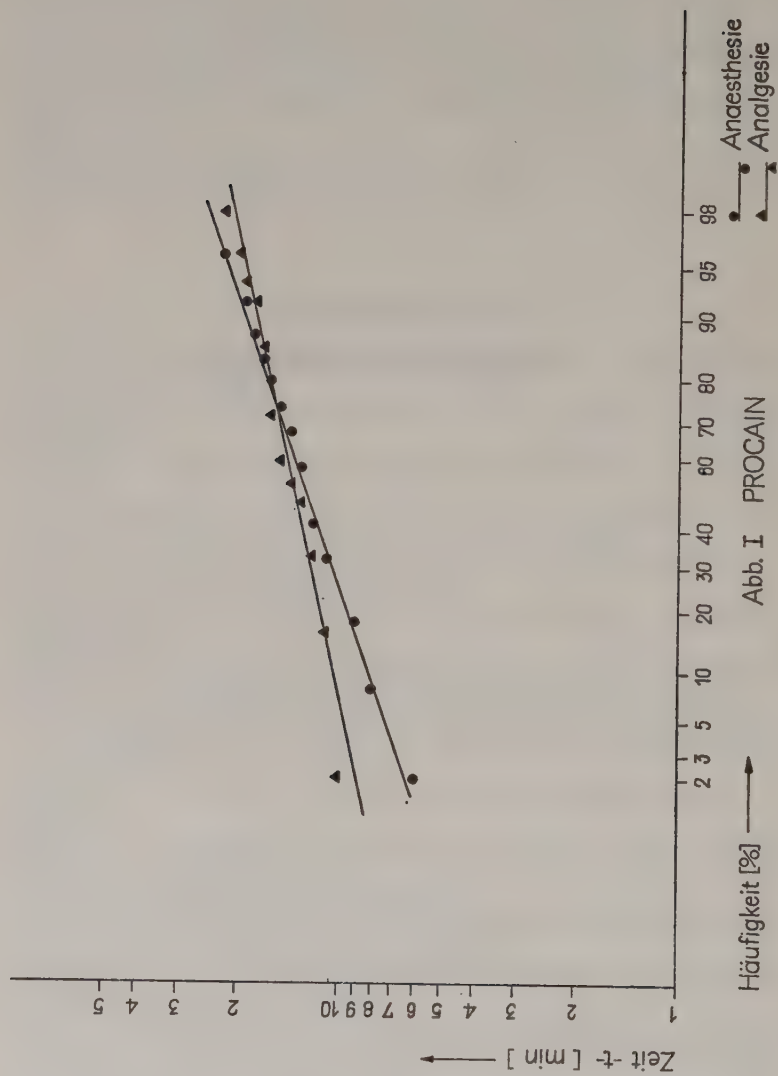
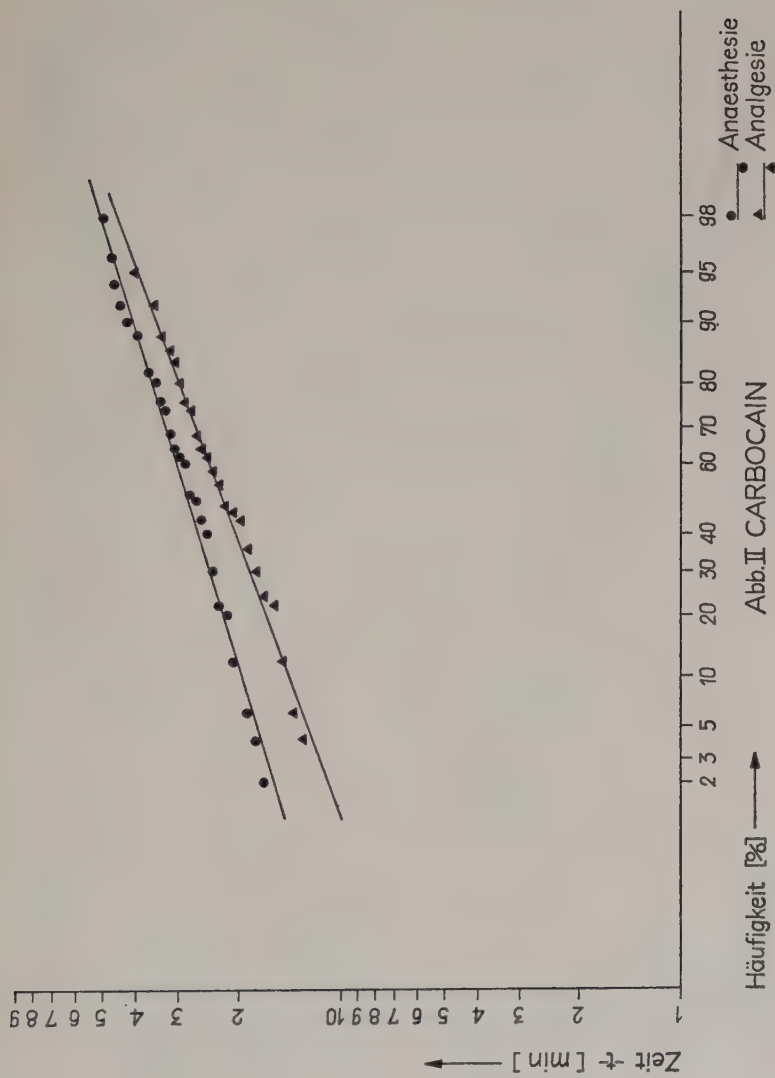
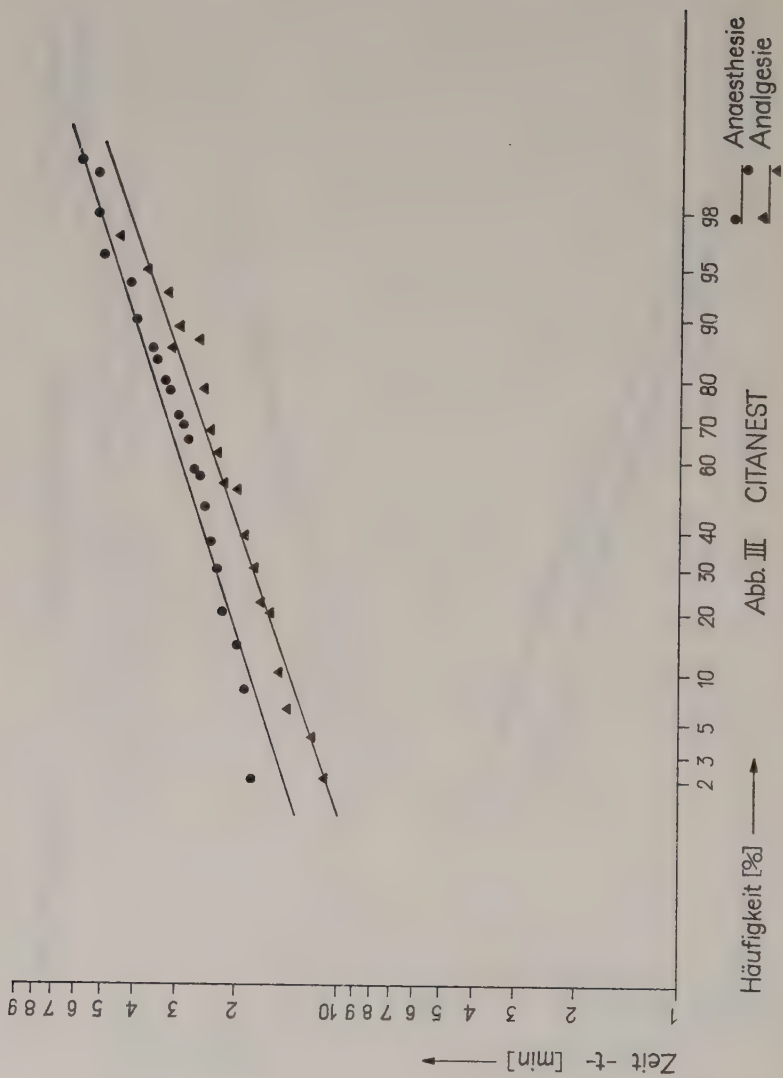


Abb. I PROCAIN





LEBENS LAUF

Am 2. Juni 1940 wurde ich als Tochter des Kaufmannes Hans War-kotsch und seiner Ehefrau Elsa, geb. Schneider, in Oberglogau in Ober-schlesien geboren. 1945 floh meine Mutter mit meinem um ein Jahr jüngeren Bruder und mir nach Steinhagen in Westfalen. Hier wurde ich Ostern 1946 eingeschult. Als mein Vater aus russischer Gefangenschaft entlassen wurde, verzogen wir nach Büren in Westfalen, wo ich 1950 in die Sexta der Liebfrauen-Schule aufgenommen wurde. 1959 bestand ich hier das Abitur. Anschließend begann ich mein Medizinstudium in Marburg, legte in Mainz das Physikum ab und erhielt im Wintersemester 1962/63 meine Doktorarbeit im Institut für Anästhesiologie in Mainz. Im Wintersemester 1963/64 konnte ich sie beenden. Ich stehe jetzt im 10. Fachsemester.

Herrn Professor Dr. R. Frey möchte ich an dieser Stelle noch einmal meinen herzlichsten Dank für die Überlassung des Themas und die stets fördernde Unterstützung meiner Arbeit aussprechen.

Mein Dank gebührt auch Fräulein Dr. H. Schuppli für ihre freundliche Hilfsbereitschaft bei den Versuchsarbeiten.

